

Aus den Forschungslaboratorien
der Schering AG
Berlin/Bergkamen
Hauptdepartement Endokrinpharmakologie
Leiter: Prof. Dr. F. Neumann

**UNTERSUCHUNGEN
ZUR WIRKUNG VON SCHILDDRÜSENHORMONEN
AUF DIE TALGDRÜSEN
DES SYRISCHEN GOLDHAMSTERS**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Herbert Nöbel
aus Köln
Berlin 1983

UNIV.
LIBRARY
MIL.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546607_0015

Aus den Forschungslaboratorien der Schering AG
Berlin/Bergkamen
Hauptdepartment Endokrinpharmakologie
Leiter: Prof. Dr. F. Neumann

UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKUNG VON
SCHILDDRÜSENHORMONEN AUF DIE
TALGDRÜSEN DES SYRISCHEN
GOLDHAMSTERS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der
medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von HERBERT NÖBEL
aus Köln,
Berlin 1983

Referent:

Prof. Dr. F. Neumann

Korreferent:

Prof. Dr. G. Stüttgen

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbe-
reiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 25.4.1983

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. <u>EINLEITUNG</u>	5
1.1 Vorkommen und Funktion der Talgdrüsen	5
1.2 Endokrine Steuerung der Talgdrüsen- funktion	5
1.3 Bedeutung der Schilddrüse für die Talgdrüsenfunktion	6
1.4 Zielsetzung der Arbeit	7
1.5 Tierexperimentelles Modell	8
2. <u>MATERIAL UND METHODEN</u>	9
2.1 Tiermaterial und -haltung	9
2.2 Gruppeneinteilung und Behandlung	10
2.3 Versuchsablauf	11
2.4 Technik der Radiojodresektion	11
2.5 Thyroxintherapie	12
2.6 (6^{-3}H)-Thymidin Injektion und Autopsie	12
2.7 Histologische Aufarbeitung	13
2.7.1 Schilddrüsen	13
2.7.2 Ohren	13
2.8 Autoradiographie	15
2.8.1 Prinzip	15
2.8.2 Durchführung der Autoradiographie	15
2.8.3 Auswertung der Autoradiographie	17
2.9 Planimetrische Messung der Talgdrüsen	18
2.10 Radioimmunologische Thyroxin- und Trijodthyronin-Bestimmung	18
2.11 Statistische Methoden	19
2.12 Bestimmung der Lipogenese im Hamsterohr	20

3. <u>ERGEBNISSE</u>	21
3.1 Ergebnisse der Thyroxin-Behandlung intakter und kastrierter Tiere (Gruppe A)	21
3.1.1 Ergebnis der histologischen Schilddrüsenuntersuchung	21
3.1.2 Ergebnis der radioimmunologischen T4- und T3-Konzentrationsbestimmung im Serum	21
3.1.3 Gewichtsveränderung	22
3.1.4 Untersuchung der Talgdrüsenfläche	28
3.1.5 Ergebnis der Autoradiographie	28
3.1.6 Ergebnis des Scheffée-Testes	28
3.1.7 Ergebnis des Lipogenese-Testes	30
3.2 Ergebnisse der Radiojodresektion intakter und kastrierter Tiere (Gruppe B)	38
3.2.1 Ergebnis der histologischen Schilddrüsenuntersuchung	38
3.2.2 Ergebnis der radioimmunologischen T4- und T3-Konzentrationsbestimmung im Serum	38
3.2.3 Gewichtsveränderung	39
3.2.4 Untersuchung der Talgdrüsenfläche	43
3.2.5 Ergebnis der autoradiographischen Untersuchungen	43
3.2.6 Ergebnis der Statistischen Auswertung	43
4. <u>DISKUSSION</u>	50
4.1 Diskussion der Methoden	50
4.2 Diskussion der Ergebnisse	52
5. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	55
6. <u>LITERATUR</u>	57
7. <u>DANKSAGUNG</u>	63
8. <u>LEBENS LAUF</u>	64

1. EINLEITUNG

=====

1.1 Vorkommen und Funktion der Talgdrüsen

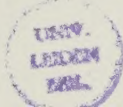
Talgdrüsen gehen aus den Haaranlagen hervor und münden in den Haartrichter. Es handelt sich um im Corium lokalisierte exokrine Drüsen mit holokriner Sekretion. Die Talgdrüsenzellen zerfallen im Zentrum der Drüse und gegen den Haarschaft hin zu Talg, der in den Haartrichter abgeschoben wird. Der Talg macht die Haut geschmeidig und widerstandsfähig gegen Wasser (STRAUSS u. POCHI, 63 a).

1.2 Endokrine Steuerung der Talgdrüsenfunktion

Das Interesse an der Physiologie der Talgdrüsen war vor allem darin begründet, die Seborrhoe, den Hauptfaktor in der Pathogenese der Akne zu erklären. Man erkannte, daß die Talgdrüse einer komplexen endokrinologischen Steuerung unterliegt. Die Tatsache, daß beim Menschen in der Pubertät die Talgdrüsenaktivität zunimmt und daß der Mann größere Talgdrüsen besitzt, spricht für eine Androgenabhängigkeit der Talgdrüsen (STRAUSS et al., 62; STRAUSS u. POCHI, 63 b).

Das konnte auch bei verschiedenen Säugetieren nachgewiesen werden: So führten Androgene zur Vergrößerung und Aktivitätssteigerung der Talgdrüsen bei der Ratte, der Maus, dem Kaninchen und dem Goldhamster; Kastration männlicher Tiere dagegen erniedrigte die Talgdrüsenaktivität (DE GRAAF, 43; MONTAGNA u. KENYON, 49; HAMILTON u. MONTAGNA, 50; LAPIERE, 53; HASKIN et al., 53; EBLING, 57, 63; NEUMANN et al. 79).

Weiterhin beobachtete man, daß eine intakte Hypophyse Voraussetzung für eine normale Funktion der Talgdrüsen ist: Hypophysektomie führte zur Abnahme der Talgdrüsenaktivität, diese Unterfunktion konnte dann durch Substitution der fehlenden Hypophysen-



hormone, wie z.B. ACTH oder MSH gemildert werden, während z.B. STH dies nicht vermochte (LORINCZ u. LANCASTER, 57; NIKKARI u. VALAVAARA, 69; EBLING, 63, 70 a; THODY u. SHUSTER, 70, 71, 74, 76).

1.3 Bedeutung der Schilddrüse für die Funktion der Talgdrüse

In einigen Arbeiten wurde gezeigt, daß die Schilddrüse an der Steuerung der Talgdrüsenfunktion mitbeteiligt ist.

Die Frage, ob es nach chirurgischer Schilddrüsenresektion oder nach Gabe eines Thyreostatikums, wie z.B. Propylthiouracil (PTU) zu einer Veränderung der Talgdrüsenfunktion kommt, wird kontrovers diskutiert. Zuerst beobachtete JURENKA (35) bei jungen Schafen und Ziegen nach Entfernung der Schilddrüse eine Abnahme des Haar- und Hautfettgehaltes.

MOULIN (62) konnte das nicht bei thyroidektomierten Ratten bestätigen, er fand sogar eine leichte Vergrößerung der Talgdrüsen und eine Zunahme des Haarfettgehaltes. Auch PRITCHARD (49) wies eine leichte Erhöhung des Haarfettes bei Ratten nach, die mit PTU behandelt worden waren. In neueren Arbeiten wurde berichtet, daß die Talgdrüsensekretion bei Ratten nach PTU-Behandlung zwar leicht, aber nicht signifikant abnimmt (NIKKARI, 63; EBLING, 70 b).

Erst THODY u. SHUSTER (70) konnten mit ihrem Untersuchungsergebnis, daß die Talgsekretion nach Thyroidektomie bei Ratten signifikant abnimmt, die Beobachtungen von JURENKA bestätigen.

NIKKARI (63) und EBLING (70 b) fanden bei Ratten, die mit Thyroxin substituiert wurden, eine geringe aber signifikante Zunahme der Talgdrüsensekretion, PRITCHARD (49) beobachtete keine Veränderung der Talgsekretion.

GOOLAMALI und SHUSTER (76) untersuchten auch beim Menschen den Einfluß der Schilddrüse auf die Talg-

drüsen: Bei hypothyreoten Patienten fanden sie eine erniedrigte Talgexkretionsrate, die durch Thyroxin-gabe wieder gesteigert werden konnte. Bei Patienten in Thyreotoxikose konnten sie keine Änderung der Talgsekretionsrate feststellen.

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Aus den vorgenannten Arbeiten wird ersichtlich, daß die Rolle der Schilddrüse in bezug auf die Talgdrüsenfunktion noch umstritten ist, es liegen unterschiedliche Ergebnisse vor.

In dieser Arbeit soll untersucht werden, welche Auswirkung Hyperthyreose - provoziert durch eine Behandlung mit Thyroxin - und Hypothyreose - bewirkt durch Radiojodsekretion der Schilddrüse - auf die Funktion der Talgdrüsen von syrischen Goldhamstern hat.

Die Untersuchungen wurden an intakten und an kastrierten, mit 0,1 mg Testosteronpropionat substituierten Tieren durchgeführt:

Durch die Kastration wird auch die endokrine Hodenfunktion ausgeschaltet, und eine indirekte Wirkung der Schilddrüsenhormone über Stimulation oder Hemmung der Testosteronsynthese oder Sekretion kann ausgeschlossen werden.

Die Kontrolle des Körpergewichtes, die histologische Schilddrüsenuntersuchung und die Bestimmung der Hormonkonzentration im Serum sollten dazu dienen, den Erfolg der jeweiligen Behandlung zu überprüfen. Zusätzlich wird eine Untersuchung über den Einfluß der Hyperthyreose auf die Lipogenese in den Ohrtalgdrüsen beim syrischen Hamster berichtet (Dr. M. Töpert, Schering AG, Dept. Entzündungspharmakologie; unveröffentlicht).

1.5 Tierexperimentelles Modell

Als tierexperimentelles Modell für diese Untersuchungen wurde das sogenannte Talgdrüsen-Ohr-Modell des Syrischen Goldhamsters verwendet, in letzter Zeit eines der wichtigsten Modelle bei der Testung von Hormonen und Pharmaka auf die Talgdrüsenbeeinflussung. Goldhamster weisen an der Ventralseite des Ohres eine große Anzahl dicht beieinanderliegender Talgdrüsen auf. Diese Drüsen zeigen morphologisch Ähnlichkeit mit den menschlichen Talgdrüsen und die Turn-over-Zeit der Drüsenzellen beträgt ähnlich der des Menschen 12-14 Tage (PLEWIG u. LUDERSCHMIDT, 77)

Die Vorteile dieses Modells liegen darin, daß die lokale Wirksamkeit von Substanzen durch einfache Applikation und kurze Penetrationsstrecke am Ohr gut untersucht werden kann, daß die Talgdrüsen gut morphometrisch erfaßbar sind und daß als funktioneller Parameter die Änderung der Lipogenese der Talgdrüsen bestimmt werden kann.

2. MATERIAL UND METHODEN

=====

2.1 Tiermaterial und -haltung

Die Versuche wurden mit männlichen, geschlechtsreifen syrischen Goldhamstern (Züchter Fa. Hoechst AG, Frankfurt/Main) mit einem Körpergewicht von 80 - 100 g durchgeführt.

Die Tiere wurden bei konstanter Umgebungstemperatur (21 Grad Celsius) und bei festgelegter Lichtperiode (14/10-stündiger Licht-Dunkel-Rhythmus) in Fünfergruppen in Makrolonkäfigen gehalten.

Leitungswasser und Altromin 1324-Trockenfutter standen den Tieren ad libitum zur Verfügung.

2.2 Gruppeneinteilung und Behandlung

80 Tiere wurden in 2 Hauptgruppen mit intekten und kastrierten Untergruppen aufgeteilt. Die Art der Behandlung ist Tab. 1 zu entnehmen.

TAB. 1

A	
1	intakte Kontrollgruppe, Lösungsmittelsbst.
2	kastrierte Kontrollgruppe, Lsgs.-mittel u. TP-Subst.
3	intakte Versuchsgruppe, T4-Subst.
4	kastrierte Versuchsgruppe, T4 u. TP-Subst.
B	
1	intakte Kontrollgruppe, Lsgs.-mittelinjektion
2	kastrierte Kontrollgruppe, Lsgs.-mittel u. TP-Subst.
3	intakte Versuchsgruppe, ¹³¹ Jod-Behandlung
4	kastrierte Versuchsgruppe, ¹³¹ Jod-Behandlung u. TP-Subst.

Lösungsmittel Gr. A: 0,45 ml Lsgs.Mittel,
6 x wöchentlich s.c.

TP-Substitution: 0,1 mg Testosteron-
propionat in 0,1 ml
Rizinus-Benzyl-Benzoat (9:1),
6 x wöchentlich s.c.

T4-Substitution: 0,1 mg L-Thyroxin in 0,45 ml
Lsgs.Mittel,
6 x wöchentlich s.c.

Lösungsmittel Gr. B: 0,2 ml physiologische
NaCl-Lsg. einmalig i.p.

¹³¹Jod-Behandlung: 1 mCi ¹³¹Jod in 0,2 ml
physiolog. NaCl-Lsg.
einmalig i.p.

2.3 Versuchsablauf

Gruppe A:

Die Versuchsdauer betrug hier 4 Wochen. Eine Woche nach der chirurgischen Kastration (Untergruppe 2+4) erfolgte die TP-Substitutionsbehandlung und die T4-Therapie über einen Zeitraum von 3 Wochen. Bei den Untergruppen 1+3 begann die T4-Therapie bzw. die Lösungsmittelkontrollbehandlung ab der 2. Woche für ebenfalls 3 Wochen. Anschließend wurde die Autopsie durchgeführt.

Gruppe B:

Die Versuchsdauer betrug 9 Wochen. Nach der ^{131}Jod -Injektion (U-gr. 3+4) wurden die Tiere für 5 Wochen im Kontrollbereich gehalten. Anfang der 6. Woche erfolgte die chirurgische Kastration (Gr. 2+4) und in der folgenden Woche die TP-Substitutionsbehandlung für 3 Wochen. In der 9. Woche wurde die Autopsie durchgeführt.

Alle Tiere wurden zu Versuchsbeginn und vor der Autopsie gewogen.

2.4 Technik der Radiojodresektion

Die Tiere der Gruppen B 3 und B 4 erhielten jeweils 1 mCi ^{131}Jod (Radiochemical Center Amersham) trägerfrei als NaJ gelöst in 0,2 ml physiologischer NaCl-Lösung intraperitoneal.

Sie wurden anschließend aus Gründen des Strahlenschutzes im Kontrollbereich gehalten.

2.5 Thyroxintherapie

Es wurden jeweils 0,1 mg L-Thyroxin (Fa. Henning, Berlin) 6 x/Woche subkutan in die Flankenregion der Tiere injiziert.

Das Hormon wurde in einer Glycin/NaOH Pufferlösung gelöst und aufbewahrt. Vor der Injektion wurden 0,3 ml dieser Pufferlösung (pH 10,2, mit 0,1 mg T₄) mit 0,15 ml Citratpufferlösung (pH 3,8) gemischt, so daß ein pH-Wert von etwa 7 der fertigen Injektionslösung erreicht wurde.

Die Tiere der Gr. A 1+2 erhielten als Lösungsmittelkontrolle entsprechend 0,45 ml Glycin/NaOH-Citrat-Pufferlösung (2:1) subkutan.

2.6 (6-³H)-Thymidin-Injektion und Autopsie

Bei Versuchsende wurde den Tieren 5 μ Ci ³H-Thymidin (Radiochemical Centre Amersham) in 0,03 ml physiologischer Kochsalzlösung gespritzt.

Die Injektion des markierten Thymidins erfolgte mit einer Dentalkanüle intrakutan in die ventrale Ohrmuschel.

50 Minuten nach der Injektion wurden die Tiere in Äthernarkose nach Thoraxeröffnung durch Herzpunktion getötet. Bei der Herzpunktion wurden 3-5 ml Blut gewonnen. Anschließend wurde die Halsregion freipräpariert und die Trachea mit der Schilddrüse zwischen Ringknorpel und 4. bis 5.-Tracheaknorpel herauspräpariert.

Beide Ohren wurden dicht am Kopf abgeschnitten. Alle Präparate wurden dann in Formalinlsg. nach LILLIE fixiert.

2.7 Histologische Aufarbeitung

2.7.1 Schilddrüsen

Nach 2-tägiger Fixierung wurden die Trachea-Schilddrüsen-Präparate 24 Stunden gewässert und anschließend über Nacht im Autotechnikon stufenweise mit Alkohol entwässert. Der Alkohol wurde entfernt und die Präparate mit Paraffin durchtränkt. Nach Einbetten in Paraffinblöcke wurden mit einem mechanischen Mikrotom 3-5 μ dicke Sagittalschnitte angefertigt. Die auf Objektträger aufgezogenen und getrockneten Schnitte wurden im Färbesystem mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt und mit Eukitt eingedeckt.

2.7.2 Ohren

Um für die anschließenden Untersuchungen ein möglichst einheitliches Material zu haben, wurden von allen Ohren mit einer Stanze (Lochgröße 10 x 3 mm) Gewebestücke aus der gleichen Region entnommen, und zwar zwischen 1. und 2. Knorpelleiste in der Mitte der Ohren (siehe Abbildung 1 (Schröder, 81)). Das Fixieren, Einbetten und Schneiden der Stanzpräparate geschah auf die gleiche Weise wie unter 2.7.1 beschrieben.

Die fertigen Schnitte wurden auf mit Gelatine-Chromalaun-Lsg. behandelte Objektträger aufgezo- gen und bis zur Weiterbearbeitung im Wärmeschrank aufbewahrt.

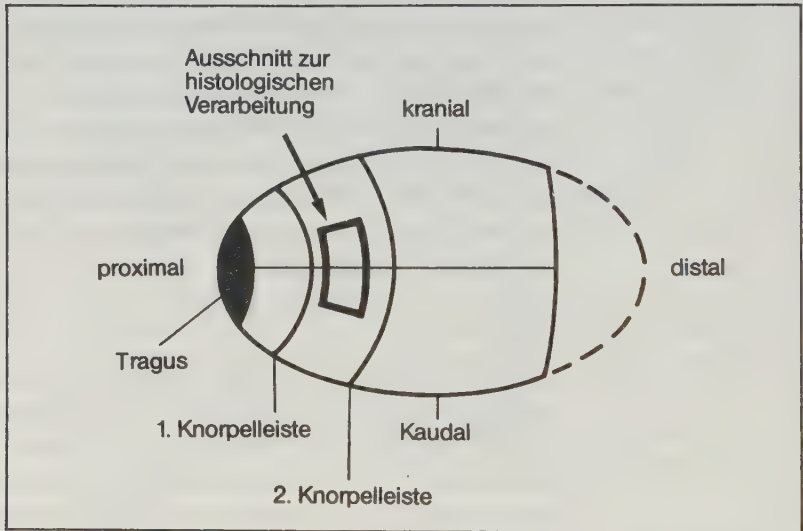


ABB. 1: Hamsterohr schematisch, der Ausschnitt zur histologischen Verarbeitung ist eingezeichnet (modifiziert nach SCHRÖDER, 81)

2.8 Autoradiographie

2.8.1 Prinzip:

Die Methode der Autoradiographie beruht auf der Feststellung, daß ionisierende Strahlen in einer Photoemulsion zur Bildung von Silberkörnern und damit zur Schwärzung eines Filmes führen. Man nutzt dieses Erkenntnis, um die Kinetik der Zellproliferation in einem Gewebe zu erfassen.

Behandelt man einen Organismus mit radioaktiv markiertem Thymidin, so werden die Zellen markiert, die sich in der S-Phase des Zellzyklus befinden (OEHLERT u. LESCH, 66). Die Anzahl markierter Zellen in einem bestimmten Zellverband erlaubt eine Aussage über das Ausmaß der Proliferation und über die Mitoserate in dem betrachteten Zellverband.

2.8.2 Durchführung der Autoradiographie:

Nach der Injektion des ^3H -markierten Thymidins und der Herstellung der Schnitte, wurden diese in Xylol und im absteigenden Alkoholbad entparaffiniert und erneut bei 40°C getrocknet. Das Auftragen der Photoemulsion, Entwicklung und Fixierung erfolgten bei absoluter Dunkelheit unter Safelight (Safe-lightfilter Kodak No. 2/15 Watt Birne/ 1,20 m Abstand zur Arbeitsfläche).

Die Photoemulsion Ilford L 4 wurde im Verhältnis 1:2 mit Aqua bidest. verdünnt und auf 40°C erwärmt. Die Emulsion wurde vorsichtig umgerührt, durch 3 Lagen Gaze in einen Erlenmeyer-Kolben umgegossen und zum Ausschäumen einige Minuten stehengelassen. Die Objektträger wurden nun kurz erwärmt,

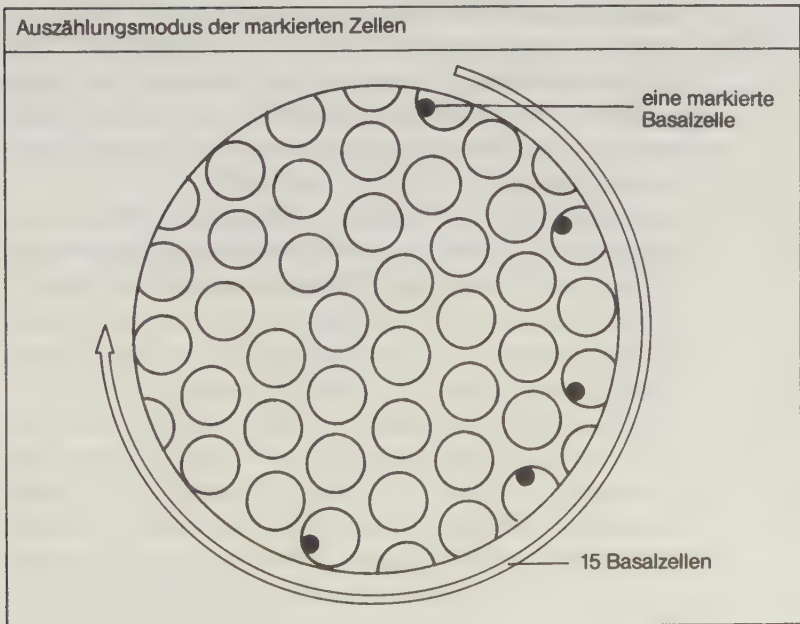
kurz in die Photoemulsion eingetaucht und zum Ablaufenlassen überschüssiger Emulsion senkrecht auf Zellstoff gestellt. Nach Abwischen der Unterseite wurden die Objektträger 1 Stunde im Trockenschrank bei 40°C getrocknet. Zur 9-11-tägigen Exposition wurden die Objektträger in mit Kieselgel versehenen schwarzen Plastikboxen bei -18° bis -22°C aufbewahrt. Hieran schloß sich ein zweiminütiges Entwicklerbad (Kodak D 19 Developer Powder, 2 Komponenten), ein halbminütiges Stopbad in Aqua dest. und ein vierminütiges Fixierbad (Tetenal Superfix, Kodak) an. Nach zweimaligem Wässern von jeweils einer halben Minute Dauer wurde folgende modifizierte HE-Färbung durchgeführt:

- 2 min Färben mit Hämatoxilin
- 4 min Wässern in Leitungswasser
- Eintauchen in 60%igen Alkohol
- 1 min Gegenfärbung in 0,4%igem Eosin (in 60 % Alkohol) unter Zusatz von 0,1%igem Eisessig
- Aufsteigende Alkoholreihe
- Eindecken mit Eukitt

2.8.3 Auswertung der Autoradiographie:

Die Auswertung der Autoradiographie erfolgte bei 400-facher Vergrößerung am Mikroskop (Fa. Leitz). Von jedem Tier wurden insgesamt 600 Basalzellen, die das germinative Epithel der Talgdrüsen darstellen, auf radioaktive Markierung untersucht. Jeweils von einem Schnitt wurden 40 aufeinanderfolgende Talgdrüsen folgendermaßen ausgezählt: Beginnend bei der obersten Basalzelle wurden im Uhrzeigersinn jeweils 15 Zellen betrachtet und das Verhältnis markierte/unmarkierte Zellen registriert. Talgdrüsen mit weniger als 15 Basalzellen wurden übergangen (siehe Abbildung 2).

ABB. 2: Talgdrüse des Hamsterohres, schematisch, nach SCHRÖDER, 81



2.9 Planimetrische Messungen der Talgdrüsen

Die Größe der Talgdrüsen wurde mit einem Flächenmeßgerät, Typ MOP AM 02 (Fa. Kontron GmbH, München) bei 150-facher Vergrößerung gemessen. Unter Berücksichtigung des Vergrößerungsfaktors errechnete dieses Gerät die reale Fläche der Talgdrüsen in Quadratmillimeter. Ausgemessen wurden nur die Drüsen an der Ventralseite der Ohren, die dadurch zu erkennen ist, daß sie keine Muskelzellen aufweist. Ein rechteckiger Rahmen, der durch ein Raster im Okular auf den Schnitt projiziert wurde, legte das Areal zur Talgdrüsenmessung fest. Die Längsseite des Rechteckes wurde parallel an die Ventralseite des Ohrknorpels gelegt und die innerhalb des Rechteckes liegenden Talgdrüsen gemessen. Pro Ohr wurden 5 derartige Felder ausgemessen.

2.10 Radioimmunologische Thyroxin- und Trijodthyronin-Bestimmung

Das bei der Herzpunktion gewonnene Blut wurde 15min lang bei 3000 Upm bei 0 Grad C zentrifugiert und das überstehende Serum mit Pasteur-Pipetten abgehoben. Anschließend wurden die Sera bis zur weiteren Verwendung für die radioimmunologische Hormonbestimmung bei -20°C eingefroren.

Das Prinzip einer radioimmunologischen Hormonbestimmung ist die Konkurrenzreaktion zwischen dem nachzuweisenden Hormon und seinem Tracer um die limitierte Anzahl von Bindungsstellen eines spezifischen Antikörpers. Es handelt sich um die klassische Form einer Antigen-Antikörper-Reaktion.

Die Hamsterseren wurden einem T_4 -RIAcid und einem T_3 -RIAcid (Fa. Henning, Berlin) nach Vorschrift unterzogen. Zusätzlich wurde jeweils eine Verdünnungsreihe eines Serums mituntersucht, um unspezifische Bindungen auszuschließen. Anhand mitange-

fertigter Standardkurven wurden die Hormonkonzentrationen errechnet. Zu beachten ist, daß es sich um RIA's für Humanseren handelt, so daß die Hormonkonzentrationen im Hamsterserum an und für sich nicht mittels Standardkurven für Humanserum errechnet werden können. Da jedoch durch die Verdünnungsreihe gezeigt werden kann, daß wirklich die Schilddrüsenhormone bestimmt wurden, und da nur der Unterschied der Versuchsgruppenwerte zu den Kontrollgruppenwerten und nicht eine exakte quantitative Konzentrationsangabe interessieren, kann man sich den so erhaltenen Werten zufrieden geben und sie als Relativwerte betrachten.

Der Standardkurvenbereich erstreckte sich beim T_4 -RIA von 10 - 320 ng/ml und beim T_3 -RIA von 0,25 - 8 ng/ml.

2.11 Statistische Methoden

Außer der Berechnung der Standardabweichungen wurde zur Überprüfung von Signifikanzen und Gruppenunterschieden der Scheffé-Test angewandt. Es handelt sich um einen Test, der zum Vergleich mehrerer Gruppen untereinander geeignet ist, und bei dem nicht eine gleiche Tierzahl in allen zu vergleichenden Gruppen vorausgesetzt werden muß (Scheffé, 59; Sachs, 68).

Als Signifikanzschwelle wurde ein Irrtumsrisiko von $\alpha = 5\%$ ($p \leq 0,05$) angesehen.

2.12 Bestimmung der Lipogenese im Hamsterohr

Wie schon eingangs erwähnt, wurde bei hyperthyreoten Hamstern die Lipogenese in den Ohrtalgdrüsen untersucht (Dr. M. Töpert, nicht veröffentlicht).

Die Methode basiert auf der Messung der in vitro Inkorporation von ^{14}C -Na-Acetat in Lipide, die durch Chloroform-Methanol aus dem Hamsterohr extrahiert werden (Neumann et al., 79).

Es wurden kastrierte (TP-substituierte) Tiere untersucht, die Kontrollgruppen erhielten Pufferlösung, die Versuchsgruppe wurde 21 Tage lang mit 0,1 mg T_4 /die behandelt (wie in 2.5 beschrieben).

3. ERGEBNISSE

=====

3.1 Ergebnisse der Thyroxinbehandlung intakter und kastrierter Tiere (Gruppe A)

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind der Tab. 3 zu entnehmen und in den Abbildungen 3 bis 14 dargestellt. Die Ergebnisse der statistischen Untersuchung sind in Tab. 2 zu finden.

3.1.1 Ergebnis der histologischen Schilddrüsenuntersuchung

Die Schilddrüsen der T4-behandelten Tiere, intakt und kastriert, weisen im Vergleich zu den Schilddrüsen der Kontrollgruppen deutlich vergrößerte Follikel mit flachem Follikelepithel auf. Diese "Stapelform" der Follikel findet man im Ruhezustand des Follikelepithels. (KISTLER, 78) (Abb. 3+4).

3.1.2 Ergebnis der radioimmunologischen T4- und T3-Konzentrationsbestimmung im Serum

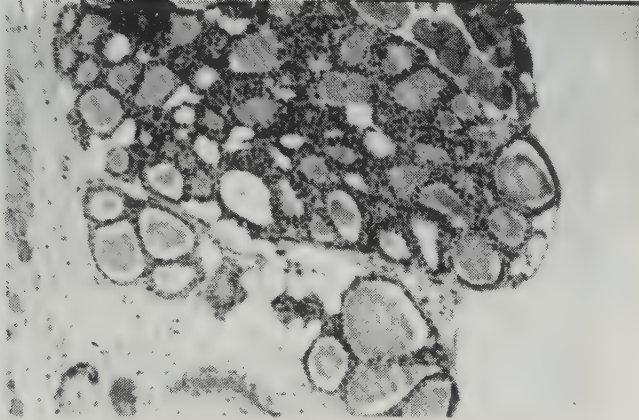
Sowohl die T4- als auch die T3-Konzentration nimmt unter Thyroxin-Behandlung signifikant gegenüber der mit Lösungsmittel behandelten Kontrolle zu. Bei der intakten Kontrollgruppe liegt ein Mittelwert von 79,7 ng T4/ml und von 0,65 ng T3/ml im Serum vor. Dagegen haben die intakten T4-behandelten Tiere Mittelwerte von mehr als 320 ng T4/ml. (Der Mittelwert lag deutlich über 320 ng T4/ml, jedoch lag der obere Grenzwert des Standardkurvenbereiches bei diesem Wert) und 4,17 ng T3/ml. Bei den kastrierten, TP-substituierten Kontrolltieren ergaben sich Mittelwerte von 76,7 ng T4/ml und 0,91 ng T3/ml. Die ka-

strierten, TP-substituierten und mit Thyroxin behandelten Tiere wiesen ebenfalls Mittelwerte von über 320 ng T⁴/ml (siehe Anm. vors.) und von 3,85 ng T³/ml auf.

Die Auswertung der Verdünnungsreihen der Seren zeigte, daß die T⁴ und T³-Konzentrationen proportional zur Verdünnungsstufe absinken (Abb. 5,6)

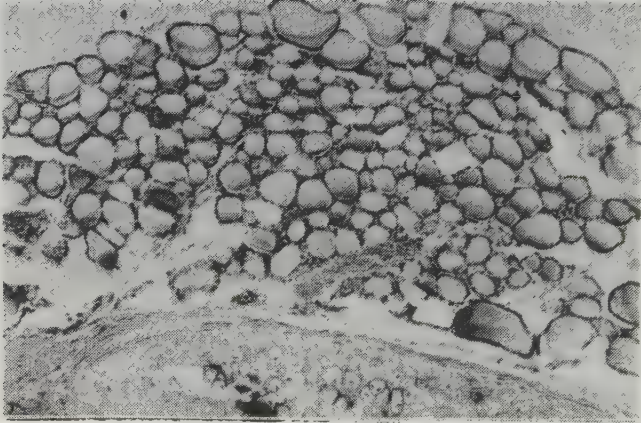
3.1.3 Gewichtsveränderung

Im Verlauf des Versuchs, also in 4 Wochen, nahm die intakte Kontrollgruppe um 27 g an Körpergewicht zu, die kastrierte um 33 g. Bei den T⁴-behandelten Tieren ergaben sich leicht geringere Werte: Bei der intakten Gruppe betrug die Gewichtszunahme 23 g, bei der kastrierten 29 g, die Unterschiede zu den Kontrollen waren nicht signifikant. Kein Tier starb vor Versuchsende (Abb. 7).

ABB. 3:

Querschnitt durch die Schilddrüse etwa in Höhe des Ringknorpels bei einem intakten, 21 Tage lang mit Lsgs.Mittel behandelten Hamster (Verhältnisse beim kastrierten TP behandelten Tier vergleichbar). Hier Normalverhältnisse: Unterschiedlich weite Follikel mit hochzyklindrischem Follikelepithel, als Zeichen der Sekretion und Resorption sieht man in der Follikellichtung über dem Follikelepithel Kolloidtropfen.

Färbung: Hämatoxilin-Eosin Vergr.: 100 x

ABB. 4:

Querschnitt durch die Schilddrüse bei einem Hamster, der 21 Tage lang mit 0,1 mg T₄ s.c. behandelt wurde.

(Verhältnisse bei intakten und kastrierten Tieren gleich)

Im Vergleich zur "Kontroll"-Schilddrüse sind hier vergrößerte Follikel zu sehen, die von einem abgeflachten Follikelepithel umgeben sind. Die Follikel erscheinen prall gefüllt. Das Bild zeigt eine Schilddrüse im Ruhezustand, eine Stapelform.

Färbung: Hämatoxylin-Eosin Vergr.: 50 x

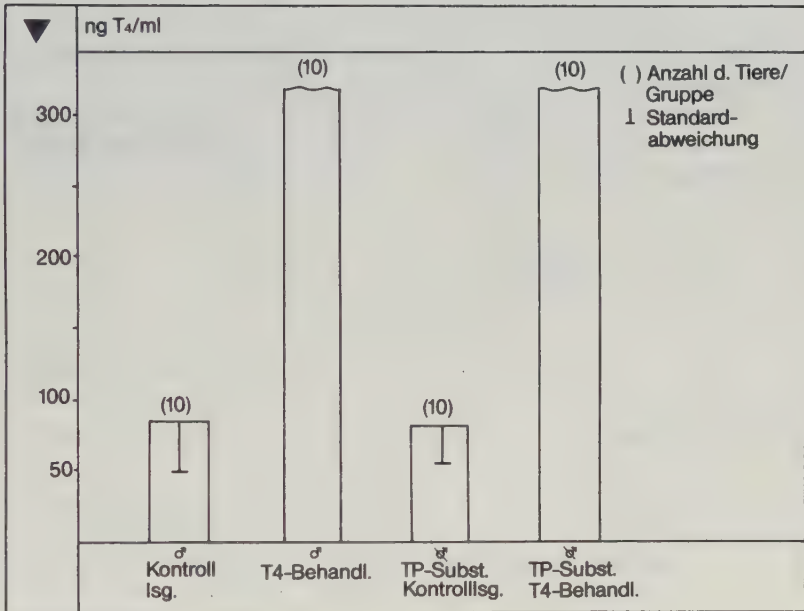


ABB. 5: Ergebnisse des T₄-RIA's (bei den Thyroxin-behandelten Gruppen ist der Mittelwert 320 ng T₄/ml angegeben. Diese Gruppen erreichten höhere Werte, der Standardkurvenbereich ging jedoch nur bis zu diesem Wert)

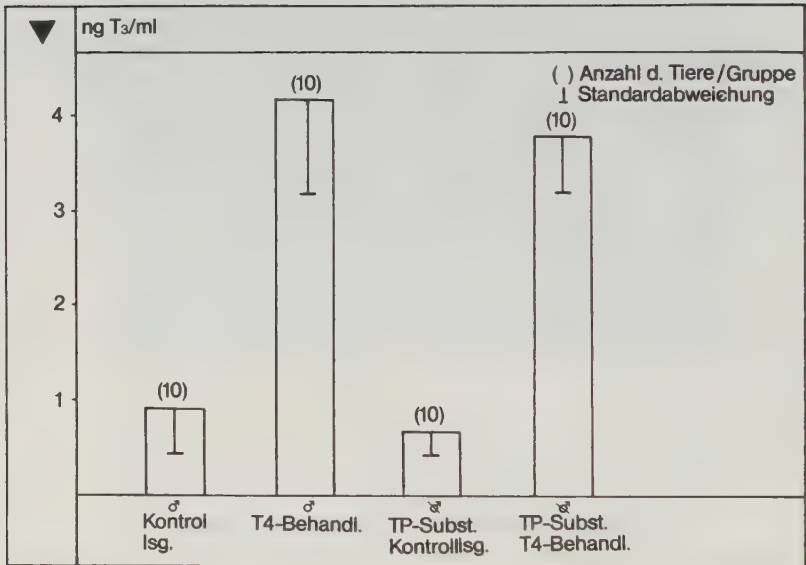


ABB 6: Ergebnis des T₃-RIA's

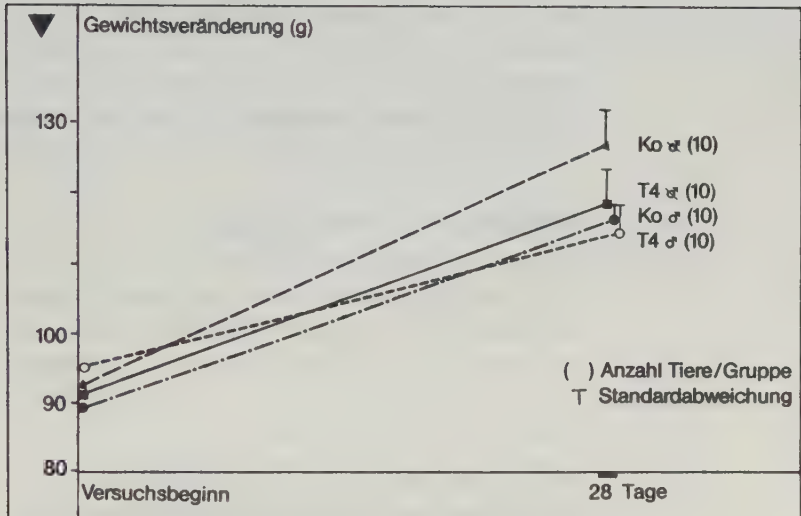


ABB 7: Verhalten des Körpergewichtes während der Versuchsdauer von 28 Tagen

3.1.4 Untersuchung der Talgdrüsenfläche

Die Talgdrüsenfläche vergrößert sich bei den mit T4-behandelten Tieren statistisch signifikant gegenüber den Kontrolltieren. Mittelwerten von $0,19 \text{ mm}^2$ (intakte Gruppe) und $0,20 \text{ mm}^2$ (kastrierte substituierte Gruppe) der Kontrolltiere stehen Mittelwerte von $0,38 \text{ mm}^2$ (intakt) und $0,34 \text{ mm}^2$ (kastriert und substituiert) bei den T4-behandelten Tieren gegenüber (siehe Abb. 8-11).

3.1.5 Ergebnis der Autoradiographie

Die Markierungsrate der Basalzellen nimmt bei intakten und kastrierten, substituierten T4-behandelten Tieren im Vergleich zur jeweiligen Kontrolle um etwa 30 % signifikant zu (siehe Abb. 12-14).

3.1.6 Ergebnis des Scheffé-Testes

Zusätzlich zum Vergleich der behandelten Gruppen mit den Kontrollgruppen wurden auch die intakte mit der kastrierten Kontrollgruppe und die intakte mit der kastrierten T4-behandelten Gruppe verglichen. So scheint die Substitution von $0,1 \text{ mg TP}$ bei den kastrierten Gruppen physiologische Verhältnisse wiederherzustellen, da sich bei diesen Vergleichen keine signifikanten Unterschiede ergaben.

TAB. 2: Ergebnis des Scheffé-Testes

Gruppen- vergleich	Markierte Zellen	TD Fläche
1 : 3	+	+
2 : 4	+	+
1 : 2	—	—
3 : 4	—	—

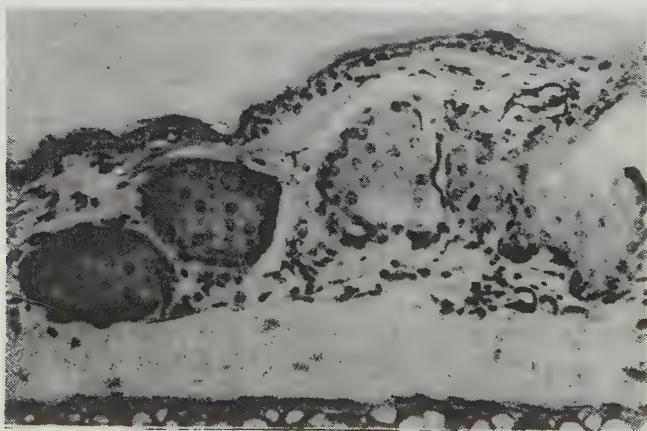
+ = $p < 0,05$ — = $p > 0,05$

A	
1	intakte Kontrollgruppe, Lösungsmittelsubst.
2	kastrierte Kontrollgruppe, Lsgs.-mittel u. TP-Subst.
3	intakte Versuchsgruppe, T4-Subst.
4	kastrierte Versuchsgruppe, T4 u. TP-Subst.

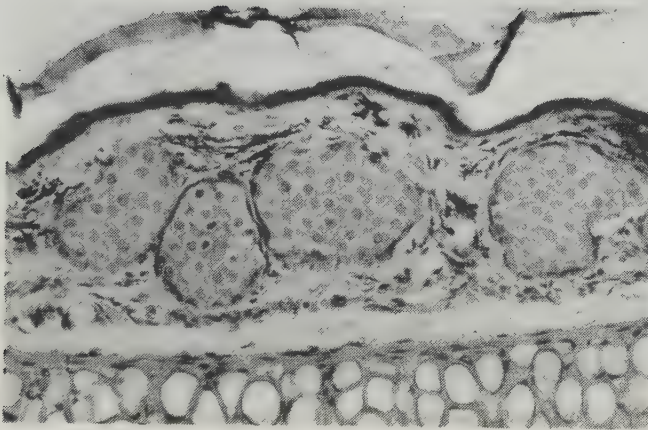
3.1.7 Ergebnis des Lipogenese-Testes

Die ^{14}C -Na-Acetat in vitro Inkorporation in die Lipide der Ohrtalgdrüsen bei der 3 Wochen lang mit Lösungsmittel behandelten kastrierten, TP-substituierten Kontrollgruppe wurde gleich 100% gesetzt, die Standardabweichung (S) betrug 11,7 %. Bei den T4-behandelten, hyperthyreoten Tieren wurde eine um 104 % (S = 20,7 %) gesteigerte Einlagerung von ^{14}C -Na-Acetat erzielt. Das spricht für eine Erhöhung der Lipogenese bei hyperthyreoten Hamstern auf das Doppelte.

ABB. 8:

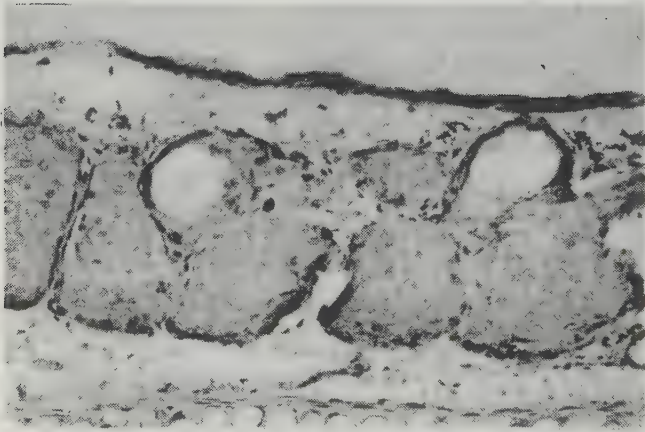


Histologie eines Ohres von einem intakten männlichen Tier, das über einen Zeitraum von 21 Tagen mit Lösungsmittel behandelt wurde; modif. HE-Färbung, Vergr. 100 x

ABB. 9:

Histologie eines kastrierten, mit TP substituierten
und mit Lösungsmittel behandelten Tieres.

Kein Unterschied der Td-Größe zu Abb. 8, modif. HE-
Färbung, Vergr. 100 x

ABB. 10:

Histologie eines intakten Hamsters, der 21 Tage lang mit 0,1 mg T₄ behandelt wurde.

Die Talgdrüsen sind gegenüber den Kontrolltieren deutlich vergrößert.

Die kastrierten, TP substituierten Tiere wiesen gleichgroße Talgdrüsen auf, deshalb wird hier und im folgenden auf Wiedergabe verzichtet.

Modif. HE-Färbung, Vergr. 100 x

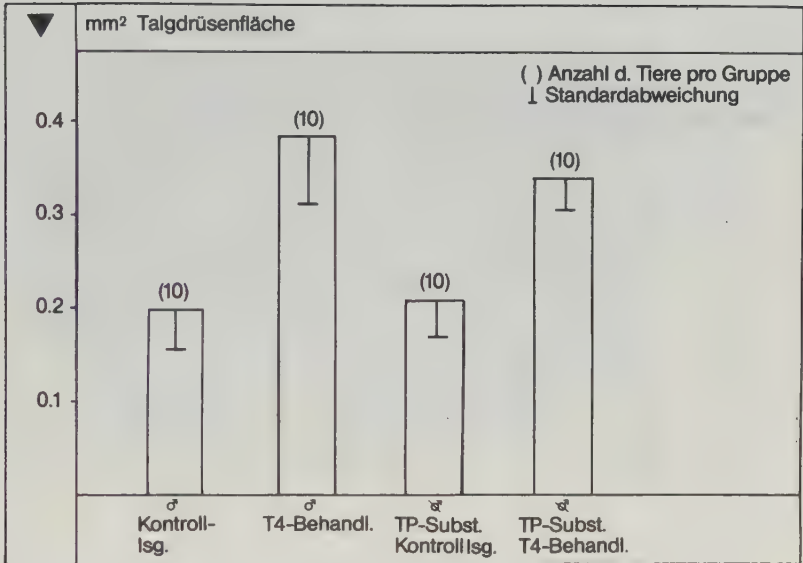


ABB. 11: Einfluß der T⁴-Behandlung auf die Talgdrüsenfläche

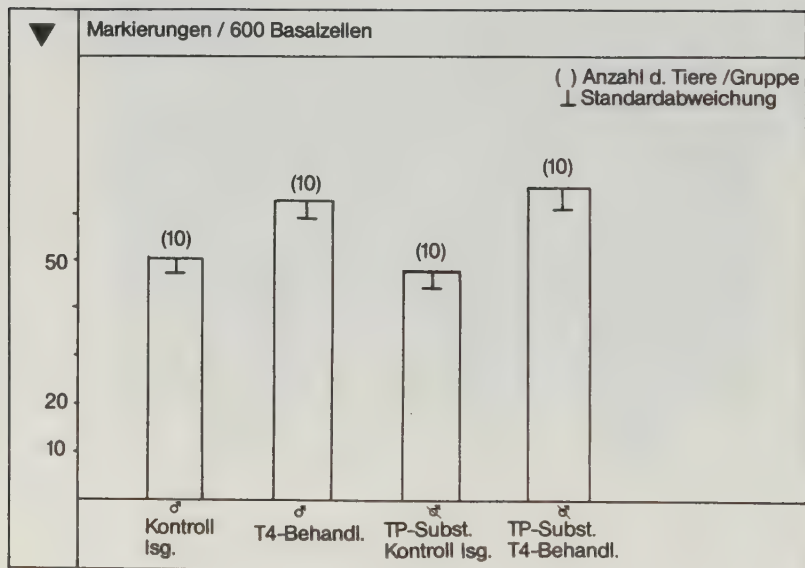
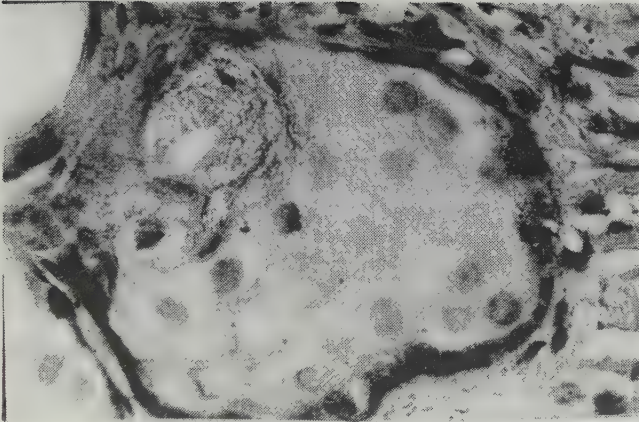


ABB. 12: Die Markierungsrate der T⁴-behandelten Tiere im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollen

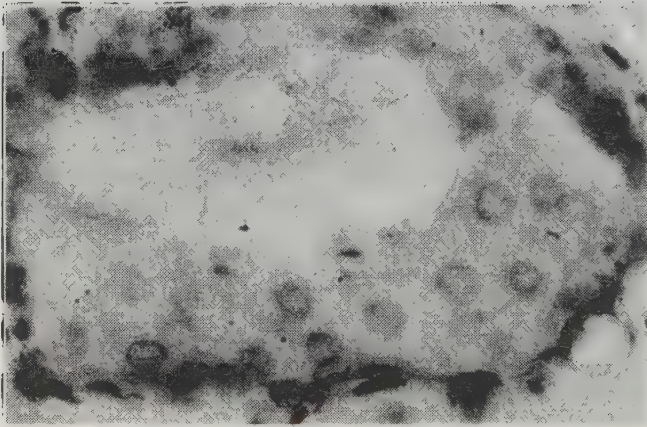
ABB 13:

Querschnitt durch das Ohr eines Kontroll-Gruppen-Hamsters, der 21 Tage lang mit Lösungsmittel behandelt wurde (autoradiographiert und mit mod. HE-Färbung gefärbt).

Zu sehen ist eine einzelne Talgdrüse mit 3 markierten Zellen in der Basalzellreihe.

Färbung: Mod. Hämatoxilin-Eosin Vergr.: 400 x

ABB. 14:



Querschnitt durch das Ohr eines T⁴-behandelten Hamsters (autoradiographiert und mit mod. HE-Färbung gefärbt).

Im Bild ein Ausschnitt aus einer einzelnen Talgdrüse mit 5 markierten Zellen unten in der Basalzellreihe.

Färbung: Mod. Hämotoxilin-Eosin Vergr.: 400 x

Gruppe	behandelt mit:	Gewichtszunahme in 28 Tagen in g	T4 im Serum ng/ml	T3 im Serum ng/ml	Talgdrüsen Fläche in mm ²	Markierungen pro 600 Zellen
1. ♂	Lösungsmittel Kontrolle	27 ± 8	80 ± 27	0,65 ± 0,23	0,19 ± 0,06	50 ± 3,3
2. ♂	Lsgsm.- Kontrolle 0,1 mg TP	33 ± 7	77 ± 21	0,91 ± 0,44	0,20 ± 0,04	48,6 ± 2,7
3. ♂	0,1 mg T4	23,5 ± 4	> 320	4,17 ± 0,99	0,38 ± 0,07	64 ± 3,6
4. ♂	0,1 mg TP 0,1 mg T4	29 ± 7	> 320	3,85 ± 0,59	0,34 ± 0,04	66,3 ± 2,3

TAB. 3:

Die Auswirkung der T₄-Behandlung auf Körpergewicht, Schilddrüsenhormonspiegel, Talgdrüsenfläche und die Markierungsrate der Basalzellen im Vergleich zu den Kontrollgruppen.

In der Tabelle sind die Mittelwerte und die Standardabweichung der Einzelwerte dargestellt.

3.2 Ergebnisse der Radiojodresektion intakter und kastrierter, TB-substituierter Tiere (Gruppe B)

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind der Tabelle 5 zu entnehmen und in den Abbildungen 14-25 dargestellt. Zur statistischen Auswertung siehe Tab. 4.

3.2.1 Ergebnis der histologischen Schilddrüsenuntersuchung

Bei allen mit ^{131}Jod behandelten Tieren war die Schilddrüse fast vollständig zerstört. Anstelle aktiven Schilddrüsenorgewebes fand sich nur Narbengewebe, auf einigen Schnitten waren noch einzelne erhaltene Follikel zu beobachten. Die Nebenschilddrüsen erschienen völlig intakt. Die Schnitte der Kontrollgruppenschilddrüsen zeigten normales Gewebe.

3.2.2 Ergebnis der radioimmunologischen T₄- und T₃-Konzentrationsbestimmung im Serum

T₄ und T₃-Konzentrationen nehmen bei den ^{131}Jod -behandelten Tieren im Vergleich zu den Kontrollgruppen signifikant ab.

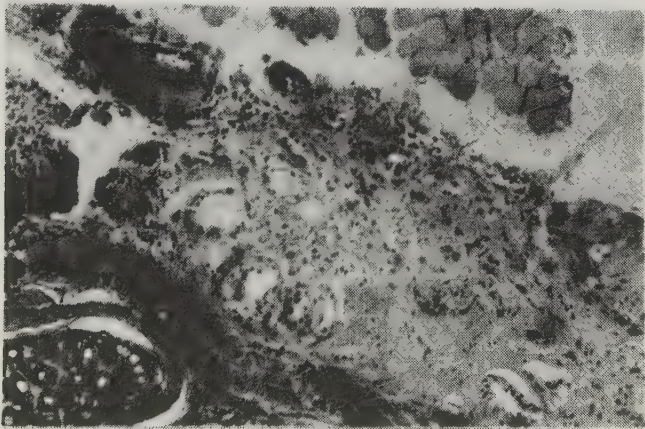
Die intakte, radiojodresezierte Gruppe erreicht Mittelwerte von 21 ng T₄/ml und 0,56 ng T₃/ml (intakte Kontrolle: 71 ngT₄/ml und 1,0 ng T₃/ml).

Die kastrierte, radiojodresezierte Gruppe Mittelwerte von 13 ng T₄/ml und 0,38 ng T₃/ml (kastrierte Kontrolle: 74 ng T₄/ml und 0,38 ng T₃/ml).

3.2.3 Gewichtsveränderung

In 9 Wochen blieben die radiojodresezierten Tiere in ihrer Gewichtszunahme mit 50 g (intakte Tiere) und 38 g (kastrierte Tiere) hinter den Kontrollgruppen mit 61 g (intakt) und 38 g (kastriert) zwar zurück, doch waren diese Unterschiede nicht signifikant. Die mit ^{131}Jod -behandelten Tiere erschienen bei der Behandlung weniger aggressiv, das Fell wurde struppig und 3 Tiere starben vor Versuchsende.

ABB. 15:



Querschnitt durch die Schilddrüsenregion eines Hamsters 9 Wochen nach Injektion von 1 mCi ^{131}Jod . Anstelle normalen Drüsengewebes sieht man eine narbige Umwandlung mit einigen Follikelresten. Li. o. ist eine Nebenschilddrüse angeschnitten, li. u. Knorpelgewebe. Die Schilddrüsen der Kontrollen zeigten eine Normalanatomie, vergleichbar ABB. 3.
Färbung: Hämatoxilin-Eosin Vergr.: 50 x

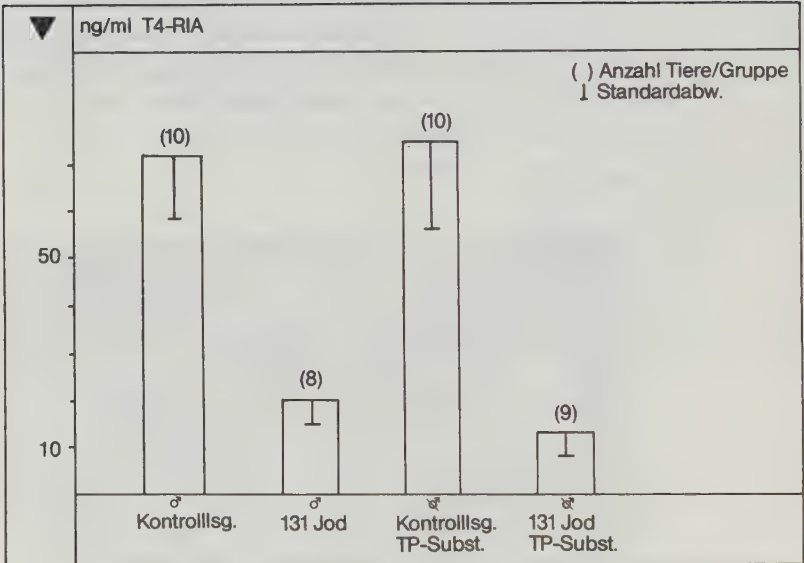


ABB. 16: Ergebnis des T4-RIA's bei den mit ^{131}Jod -behandelten Tieren

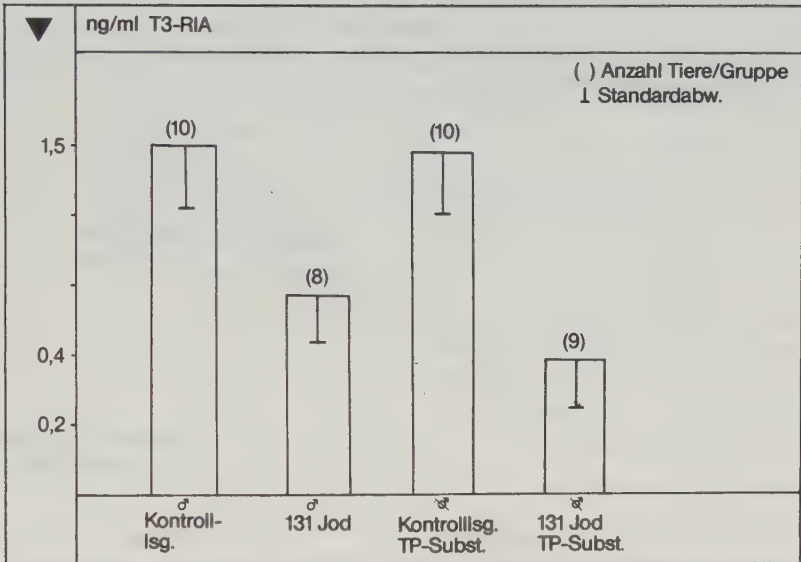


ABB. 17: Ergebnis des T3-RIA's der Gruppe B

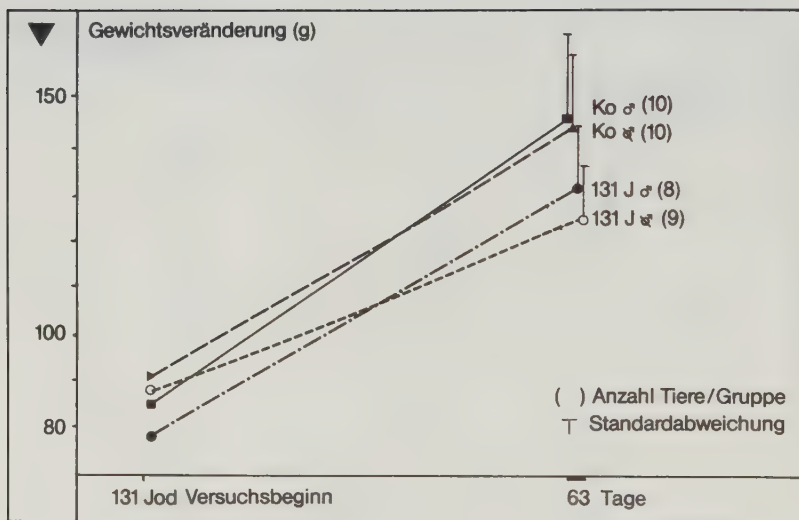


ABB. 18: Verhalten des Körpergewichtes bei den Radiojod-behandelten Tieren während der Versuchsdauer von 63 Tagen im Vergleich zu den Kontrollen

3.2.4 Untersuchung der Talgdrüsenfläche

Im Vergleich zu den Kontrolltieren nahm die Talgdrüsenfläche der ^{131}Jod -behandelten Tiere signifikant ab. Bei der intakten, Radiojod-behandelten Gruppe wurde ein Mittelwert von $0,11 \text{ mm}^2$ gemessen, bei der kastrierten $0,10 \text{ mm}^2$, dagegen lagen die Mittelwerte der Kontrollen bei $0,22 \text{ mm}^2$ (intakt) und $0,23 \text{ mm}^2$ (kastriert).

3.2.5 Ergebnis der autoradiographischen Untersuchungen

Die Zahl der markierten Basalzellen nahm bei allen mit ^{131}Jod -behandelten Tieren im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe signifikant ab, bei den intakten um ca. 25 %, bei den kastrierten um ca. 30 %.

3.2.6 Ergebnis der statistischen Auswertung

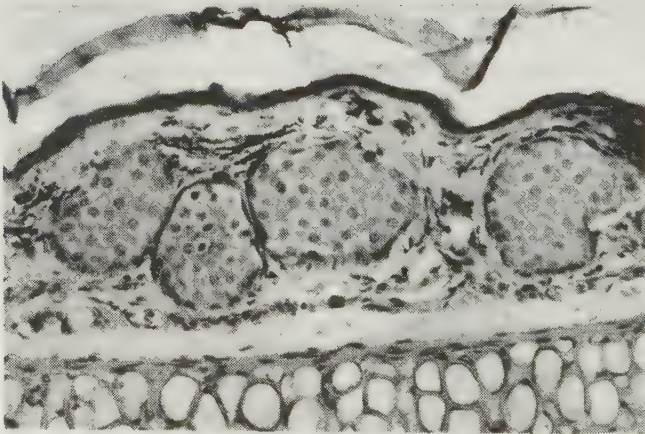
Auch hier wurden sowohl die behandelten Tiere mit den Kontrolltieren, als auch die intakten mit der kastrierten Kontrollgruppe, sowie die beiden behandelten Gruppen untereinander verglichen. Die TP-Substitution war auch hier im physiologischen Bereich, da kein signifikanter Unterschied zwischen intakten und kastrierten Gruppen vorlag.

TAB. 4: Ergebnis des Scheffé-Testes

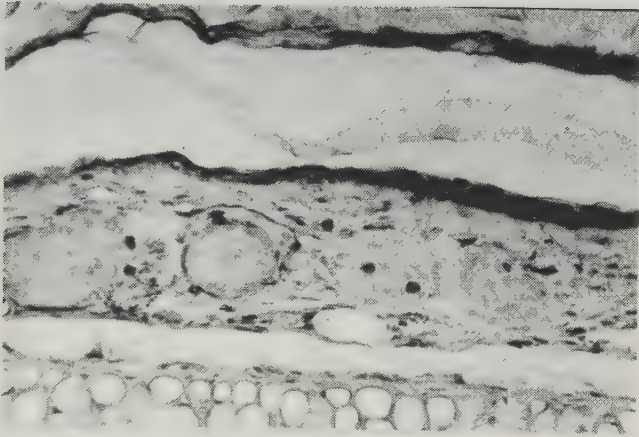
Gruppen- vergleich	Markierte Zellen	TD Fläche
1 : 3	+	+
2 : 4	+	+
1 : 2	—	—
3 : 4	—	—

+ = $p < 0,05$ — = $p > 0,05$

B	
1	intakte Kontrollgruppe, Lsgs.-mittelinjektion
2	kastrierte Kontrollgruppe, Lsgs.-mittel u. TP-Subst.
3	intakte Versuchsgruppe, 131 Jod-Behandlung
4	kastrierte Versuchsgruppe, 131 Jod-Behandlung u. TP-Subst.

ABB. 19:

(Text s. S. 45)

ABB. 20:

Querschnitte durch die Ohren von Hamstern.

ABB.19: Kontrolltier

ABB.20: Radiojod-behandeltes Tier

Im Bild ABB.20 deutliche Verkleinerung der
Talgdrüsen

Färbung: Mod. HE-Färbung

Vergr.: 100 x

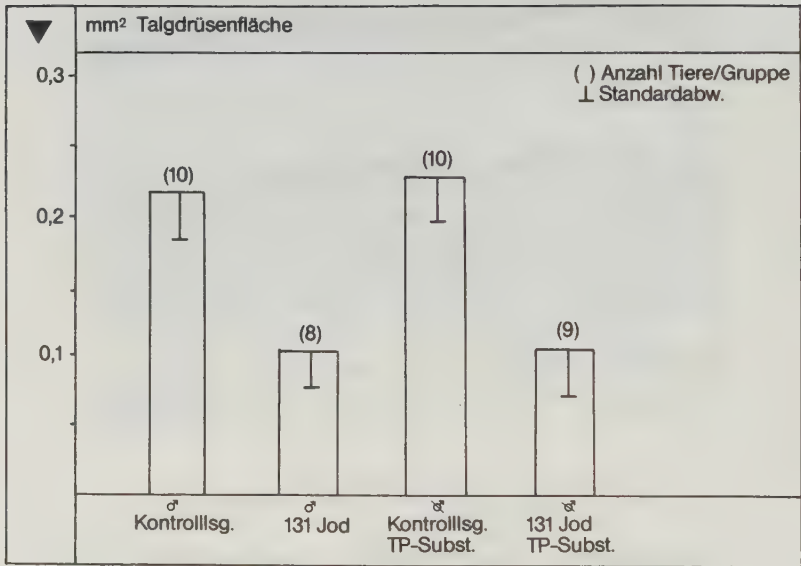


ABB. 21: Einfluß der Radiojod-Behandlung auf die
Talgdrüsenfläche

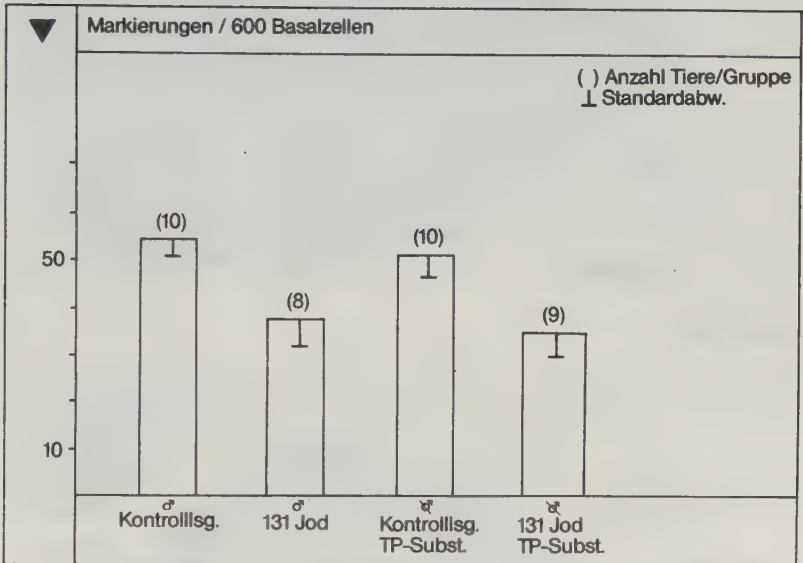
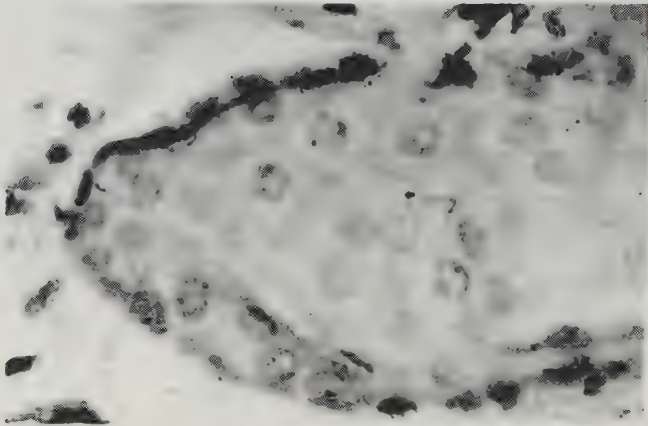
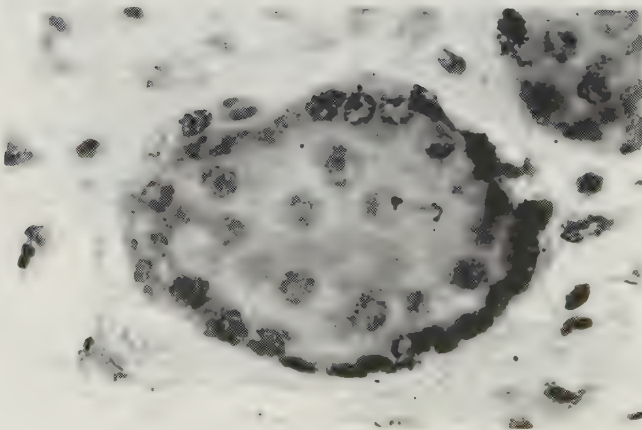


ABB. 22: Markierungsrate der Radiojod-behandelten Tiere

ABB. 23:ABB. 24:

Ohrenquerschnitte von Kontroll-Tier (oben) und einem Radiojod-behandelten Tier (unten). Zu sehen ist jeweils eine einzelne Talgdrüse mit oben 5 und unten 2 markierten Zellen in der Basalzellreihe.

(Autoradiographiert und mit mod. HE-Färbung gefärbt)

Vergr.: 400 x

TAB. 5: Die Auswirkung der ^{131}Jod -Behandlung auf Körpergewicht, Schilddrüsenhormonspiegel, Talgdrüsenfläche und Markierungsrate im Vergleich zu den Kontrollgruppen, mit Mittelwerten und Standardabweichung.

Gruppe	Behandlung	Gewichtszunahme in 63 Tagen in g	T4 im Serum ng/ml	T3 im Serum ng/ml	Talgdrüsen Fläche in mm ²	Markierungen pro 600 Zellen
1. ♂	Lösungsmittel Kontrolle	61 ± 18	71 ± 13	1,0 ± 0,17	0,22 ± 0,04	52 ± 3,0
2. ♂	Lsgs.-mittel Kontrolle 0,1 mg TP	56 ± 16	74 ± 17	0,97 ± 0,17	0,23 ± 0,03	54 ± 3,2
3. ♂	1mCi ^{131}Jod	50 ± 14	21 ± 5	0,56 ± 0,13	0,11 ± 0,035	37 ± 5,2
4. ♂	1mCi ^{131}Jod 0,1 mg TP	38 ± 11	13 ± 4,6	0,38 ± 0,13	0,10 ± 0,03	34 ± 3,2

4. DISKUSSION

=====

4.1 Methoden

In Vorversuchen wurden Hamster mit verschiedenen Thyroxinmengen behandelt. Es zeigte sich, daß 0,1 mg/die Thyroxin geeignet sind, den T₄- und auch den T₃-Spiegel deutlich zu erhöhen. EBLING (70 b) verwendete bei Ratten ebenfalls diese Menge.

Die subkutane Injektion der Thyroxin-Pufferlösung wurde gut vertragen. Die Tiere zeigten keine auffällige Änderung im Verhalten. Die Zunahme des Körpergewichtes verlangsamte sich nicht signifikant gegenüber der Kontrolle.

Die Bestimmung der Hormonwerte im Radioimmunassay ergab signifikant erhöhte Thyroxin- und Trijodthyronin-Konzentrationen.

In histologischen Untersuchungen wurde bei den behandelten Tieren eine ruhende Drüse gefunden, mit weiten, prall mit Kolloid gefüllten Follikeln und abgeflachtem Follikelepithel. Durch die hohen Schilddrüsenhormonkonzentrationen im Serum wird die TSH-Ausschüttung gehemmt und die Schilddrüse nicht stimuliert.

In den eingangs zitierten Arbeiten wurde zur Ausschaltung der Schilddrüse entweder die chirurgische Resektion oder die Gabe eines Thyreostatikums, wie z.B. Propylthiouracil, verwandt.

Beide Methoden jedoch haben ihre Nachteile: Bei der chirurgischen Resektion lassen sich die Nebenschilddrüsen nicht schonen und eine Calcium-Substitution wird notwendig. Außerdem sind die Verhältnisse in der Schilddrüsenregion beim Hamster wesentlich ungünstiger als bei der Ratte.

Bei der Behandlung mit Thyreostatika läßt sich eine Eigenwirkung des Mittels auf die Talgdrüsen nicht

abschätzen.

In dieser Arbeit wurde die Methode der Radiojodresektion angewandt: Nach Untersuchungen von GOLDBERG et al. (49, 50) wird durch die Radiojodbehandlung selektiv nur die Schilddrüse ausgeschaltet und die Funktion der Nebenschilddrüsen bleibt erhalten. Von den meisten Autoren wird angegeben, daß eine Dosis von 0,1 mCi ^{131}Jod zur völligen Zerstörung der Schilddrüse bei Ratten ausreicht (GOLDBERG et al. 49; BIXLER et al. 56; MUHLER et al. 56).

Überraschenderweise führte beim syrischen Goldhamster eine von Vorversuchen applizierte Dosis von 0,2 mCi ^{131}Jod nicht zur Zerstörung der Schilddrüse. Weder bei der histologischen Untersuchung, noch bei der radioimmunologischen Hormonbestimmung zeigten sich Unterschiede gegenüber der Kontrollgruppe. Erst bei einer Dosis von 1 mCi ^{131}Jod kam es zur Schädigung und narbigen Umwandlung des Schilddrüsenorgans. Aber selbst diese Dosis reichte noch nicht aus, das gesamte Drüsengewebe zu zerstören. Bei der histologischen Untersuchung wurden noch einige intakte Follikel gefunden und die im RIA ermittelten Hormonkonzentrationen waren bei den behandelten Tieren zwar signifikant erniedrigt, aber sie lagen noch deutlich über dem Nullwert.

Aus Gründen des Strahlenschutzes konnten keine noch höheren Dosen radioaktiven Jodes verwendet werden, durch eine Aufteilung der Tiere in kleinere Untergruppen hätte sich der Versuch sehr in die Länge gezogen. Da ein Einfluß der Jahreszeit auf die Schilddrüsen und Gonadenaktivität beim Goldhamster vermutet werden muß, wäre die Vergleichbarkeit der Untergruppen fraglich geworden.

Die in der Einleitung zitierten Autoren ermittelten die Talgsekretionsrate, indem sie mit Lösungsmitteln die Fette aus dem Fell der Tiere extrahierten und dann gravimetrisch bestimmten. EBLING (70b) maß zusätzlich die Mitoserate der Talgdrüsenzellen.

In dieser Arbeit wurde die Talgdrüsengröße mittels Histoplanimetrie und die Proliferationsaktivität der Talgdrüsenzellen durch die Untersuchung des Markierungsindex der Drüsenzellen mittels Autoradiographie bestimmt.

Es werden also zwei Parameter untersucht, die einen Rückschluß auf die produzierte Talgmenge zulassen (FANTA, 78).

In der zitierten Arbeit über Lipogenese-Stimulation beim hyperthyreoten Hamster wird ein weiterer, ein funktioneller Parameter für die Talgproduktion untersucht (NEUMANN et al., 79).

4.2 Ergebnisse

Bei den Thyroxin substituierten Tieren wurden keine klinischen Parameter einer hyperthyreoten Stoffwechsellaage, wie z.B. die Steigerung des Grundumsatzes oder die Erhöhung der Herzfrequenz gemessen. Im Gewichtsverhalten lag kein signifikanter Unterschied zu den Kontrollen vor.

Eine deutliche Wirkung der erhöhten Schilddrüsenhormonkonzentration sei noch angemerkt: Bei den T4-behandelten Tieren hatte die Länge des Dünndarmes deutlich, bis etwa auf das Doppelte im Vergleich zu den Kontrollen zugenommen (mündlich mitgeteilt von Dr. Emde, Klinikum Steglitz).

Diese Hypertrophie ist auf den enterotropen Effekt der Schilddrüsenhormone zurückzuführen (TUTTON, 75; WALL et al. 70; LEVIN, 69).

Es kam zu einer statistisch signifikanten Erhöhung

der T₃- und T₄-Werte i. S., die Schilddrüsen zeigten eine Stapelform, also Drüsen im Ruhezustand. Diese Ergebnisse erlauben es, von hyperthyreoten Tieren zu sprechen.

Bei den mit T₄-behandelten Tieren nahmen beide Parameter, die zur Beurteilung der Talgdrüsensekretion untersucht wurden, also die Größe der Talgdrüsen und die Markierungsrate der Basalzellen signifikant zu.

In dem eingangs zitierten Lipogenese-Test führte die Hyperthyreose zu einer Steigerung der Lipidproduktion im Hamsterohr auf das Doppelte.

Damit kann das Ergebnis von NIKKARI et al (63), der die T₄-Wirkung bei Ratten untersuchte, bestätigt werden. EBLING (70 b) fand zwar bei den T₄-behandelten Ratten ebenfalls eine erhöhte Talgsekretion, die Mitoserate der Talgdrüsen jedoch war bei diesen Tieren erniedrigt.

Wie schon oben dargelegt, konnten durch die ¹³¹Jod-Behandlung die Schilddrüsen nicht vollständig ausgeschaltet werden, man kann hier also nicht von athyreoten oder thyroidektomierten Tieren reden, sondern nur von hypothyreoten Tieren, mit signifikant erniedrigten T₄- und T₃-Serumkonzentrationen sprechen. Diese Hamster erschienen bei der Behandlung weniger aggressiv und deutlich verlangsamt, ihr Fell war struppig und 3 von 20 Tieren starben während des Versuchs.

Auch hier veränderten sich beide Parameter für die Beurteilung der Talgdrüsensekretion gleichsinnig: Sie nahmen beide signifikant ab.

Die bei den Radiojod-behandelten Tieren gemessene Talgdrüsenfläche erreichte etwa 50 % der Kontrollen,

die Markierungsrate nahm um etwa 30 % ab.

Die Ergebnisse von JURENKA (35), der den Haarfettgehalt von thyroidektomierten Schafen und Ziegen untersuchte, und von THODY und SHUSTER (71), die die Talgsekretion thyroidektomierter Ratten maßen und sie erniedrigt fanden, können hier also auch für den syrischen Goldhamster bestätigt werden. Aus der Tatsache, daß sich im Vergleich der intacten Tiere mit den kastrierten, TP-substituierten Tieren keine signifikanten Unterschiede weder der Drüsenfläche, noch der Markierungsindices ergaben, läßt sich schließen, daß die Schilddrüsenhormone hier nicht über eine Stimulation oder Hemmung der Gonaden wirkten.

Weiterhin kann man feststellen, daß die Substitution von 0,1 mg Testosteronpropionat/6mal pro Woche hier ausreicht, die Folgen des Ausfalles der von den Gonaden sezernierten Androgene auf die Talgdrüsen zu beheben, obwohl NEUMANN et al. (79) erst bei Substitution von 0,3 mg TP bei den kastrierten Hamstern der Kontrollgruppen vergleichbare Werte fanden.

Zum Schluß sei noch erwähnt, daß im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht werden konnte, ob sich eine Änderung des TSH-Serum-Spiegels, der nach T4-Behandlung abnehmen (Stapelform der Schilddrüse als Zeichen einer nicht durch TSH stimulierten Drüse) und nach ¹³¹Jod-Behandlung zunehmen müßte, eventuell direkt auf die Talgdrüsensekretion beim Goldhamster auswirkt.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, daß die Regulation der Talgdrüsen des syrischen Goldhamsters von dem Schilddrüsenhormonspiegel im Serum abhängig ist, ohne daß gesagt werden kann, auf welche Weise die Hormone die Talgdrüsenfunktion beeinflussen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

=====

Ziel dieser Arbeit war es, Informationen über den Einfluß der Schilddrüsenhormone auf die Talgdrüsen des syrischen Goldhamsters zu erhalten.

Hierzu wurden nicht kastrierte und kastrierte mit 0,1 mg TP-substituierte männliche Tiere

- a) mit 0,1 mg T₄ 18 Tage lang subkutan behandelt und
- b) 9 Wochen lang einer Dosis von 1 mCi ¹³¹Jod ausgesetzt.

Die Größe der Talgdrüsen wurde mittels Histoplanimetrie und die Zellproliferationsrate mittels Autoradiographie bestimmt. Die Schilddrüsen wurden histologisch untersucht und die Hormonkonzentrationen im RIA bestimmt.

Verglichen mit den Kontrollgruppen, nahmen bei den mit T₄-behandelten Gruppen die Größe und die Zellproliferationsrate der Talgdrüsen signifikant zu. Diese Gruppen zeigten auch erhöhte T₄- und T₃-Serumspiegel und im histologischen Präparat eine ruhende Drüse. In einer zitierten Arbeit wurde eine Steigerung der Lipogenese in den Ohrtalgdrüsen hyperthyreoter Hamster auf das Doppelte gefunden.

Bei den Radiojod-behandelten Tieren war eine signifikante Abnahme der Größe und Zellproliferationsrate der Drüsenzellen im Vergleich zu den Kontrollen zu sehen; die Schilddrüsenpräparate zeigten narbige Umwandlung.

Bei den kastrierten, mit 0,1 mg TP-substituierten Tieren ergab sich kein signifikanter Unterschied zu den nicht kastrierten Tieren.

Aus diesem Ergebnis wird geschlossen, daß die Talgdrüsen des syrischen Goldhamsters von dem intracellulären Schilddrüsenhormonangebot abhängig sind; über die Art und Weise der Beeinflussung kann keine Aussage gemacht werden, es kann lediglich gesagt werden, daß sie nicht über die Stimulation oder Hemmung der Gonaden wirken.

6. LITERATUR

=====

BIXLER D., MUHLER J.C., and SHAFER W.G.

The effect of radioactive iodine on dental caries in the rat.

J. Amer.dent.Ass. 53, 667 (1956)

DE GRAAF H.J.

De invloed van geslachtshormonen op de
smeerklieren

Ned.Tijdschr. Geneeskunde 87, 1450 (1943)

EBLING F.J.

The action of testosterone on the sebaceous glands and epidermis in castrated and hypophysectomized rats

J.Endocrin. 15, 297-306 (1957)

EBLING F.J.

Hormonal control of sebaceous glands in experimental animals

In: Montagna W., Ellis R.A., Silver A.F.(ed)

Advances in Biology of skin

The Sebaceous Gland, VOL. 4

Oxford: Pergamon Press, pp 200-229 (1963)

EBLING F.J., EBLING E., SKINNER J. and WHITE AU.

The response of the sebaceous glands of hypophysectomized castrated male rats to

Adreno CorticoTrophicHormone and to testosterone

J. Endocrin. 48, 73-81 (1970 a)

EBLING F.J., EBLING E. and SKINNER J.

The effects of thyrotrophic hormone and of thyroxine on the response of the sebaceous glands of the rat to testosterone

J. Endocrin. 48, 83-90 (1970 b)

FANTA D.

Akne-klinische und experimentelle Grundlagen zur Hormontherapie
pp 7-10 (1978)

GOLDBERG R.C. and CHAIKOFF J.L.

A simplified procedure for thyreoidectomy of the new born rat without concomitant para-thyroidectomy

Endocrinology 45, 64 (1949)

GOLDBERG R.C., CHAIKOFF I.L., LINDSAY S. and FELLER D.D.

Histopathological changes induced in the normal thyroid and other tissues of the rat by internal radiation with various doses of radioactive iodine

Endocrinology 46, 72 (1950)

GOOLAMALI S.K., EVERED D., SHUSTER S.

Thyroid disease and sebaceous function

Brit. Med. Journal 1, 432-433 (1976)

HAMILTON J.B., MONTAGNA W.

The sebaceous glands of the hamster I.

Morphological effects of androgens on integumentary structures

Amer. J. Anat. 86, 191-234 (1950)

HASKIN D., LASHER N., ROTHMAN S.

Some effects of ACTH, cortisone, progesterone and testosterone on sebaceous glands in the white rat

J. Invest. Derm. 20, 207-211 (1953)

JURENKA W.

Fettsekretion der Körperhaut und Schilddrüse, ein Beitrag zur Kenntnis des Einflusses der Schilddrüsenfunktion auf Wolle bzw. Haarkleid und Körperhaut einiger Haustiere mit besonderer Berücksichtigung ihrer Fettsekretion
Zeitschrift f. Züchtung, Reihe B; Tierzucht und Zuchtbiologie 31, 273-391 (1935)

LAPIERE C.

Modifications des glandes sébacées par des hormones sexuelles appliqués localement sur la peau de souris

C.R. Soc. Biol., Paris 147, 1302 (1953)

LEVIN R.J.

The effects of hormones on the absorptive, metabolic and digestive funktions of the small intestine

J. Endocrin. 45, 315-348 (1969)

LORINCZ A.L. and LANCESTER G.

Anterior pituitary preparation with trophic activity for sebaceous preputial and harderian glands

Science, N.Y. 126, 124-125 (1957)

KISTLER G.

Die Schilddrüse Embryologie und Normalanatomie
Aus: A. Labhardt, Klinik der inneren Sekretion
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York,
pp 137-138 (1978)

MONTAGNA W., KENYON P.

Growth potentials and mitotic division in the sebaceous glands of the rabbit

Anat.Rec. 103, 365-380 (1949)

MOULIN G., PINARD M., CROISILLE M. et LAPICOREY G.

Influence de la thyroïdectomie sur la sécrétion sébacée du Rat des souche Wistar

C.r. Séance. Soc.Biol. 156, 1418-1420 (1962)

MUHLER J.C. and SHAFER W.G.

Effect of thyroid-testosterone administration on dental caries in the rat

Proc.Soc.Exp.Biol. (N.Y.) 88, 191 (1955)

NEUMANN F., SCHLEUSENER A., ALBRING M.

Pharmakologie der Antiandrogene

In: Hammerstein J., Lachnit-Fixson U.,

Neumann F., Plewig G.

Androgenisierungserscheinungen bei der Frau.

Akne, Seborrhoe, androgenetische Alopezie und Hirsutismus.

Vorträge und Diskussionen eines Symposions

pp 149-192

Exerpta medica, Amsterdam, Oxford, Princeton (1979)

NIKKARI T. & VALAVAARA M.

The production of sebum in young rats:
effects of age, sex, hypophysectomie and
treatment with somatotrophic hormone and
sex hormones

J. Endocrin. 43, 113-118 (1963)

OELERT W., LESCH R.

Autoradiographische Untersuchungen an
menschlichen Geweben und Zellen

Dtsch.med.Wschr. 91, 1940-1944 (1966)

PLEWIG G., LUDERSCHMIDT CHR.

Hamster ear model for sebaceous glands

J. Invest.Derm. 68, 171-176 (1977)

PRITCHARD J.E., EDWARDS L.D. & CHRISTIAN J.E.

A study of the surface lipids of skin

J. Am.Pharm.Ass.Sci.Edn. 28, 546-549 (1949)

SACHS L.

Multiple Vergleiche von Mittelwerten nach

Scheffée und nach Student-Newman-Keuls

In: Sachs L. Statistische Methoden

pp 512 (1968)

SCHEFFÉE H.

The Analysis of Variance

John Wiley & Sons Inc. (1959)

SCHRÖDER G.

Untersuchungen zur Wirkung von Östradiol (E2)
auf die Talgdrüsen des syrischen Goldhamsters
Inauguraldissertation am FB-Veterinärmedizin
der FU Berlin (1981)

STRAUSS J.S., KLIGMAN A.M., POCHI P.E.

The effect of androgens and estrogens on
human sebaceous glands

J. Invest.Derm. 39, 139-155 (1962)

STRAUSS J.S. & POCHI P.E.

The hormonal control of human sebaceous glands
In: Advances in biology of skin, Vol. IV,
The sebaceous glands
pp 220-254 Eds W. Montagna, R.A. Ellis &
a.f. Silver
Oxford, Pergamon Press (1963 a)

STRAUSS J.S., POCHI P.E.

The human sebaceous glands: its regulation
by steroidal hormones and its use as an end
organ for assaying androgenicity in vivo
Recent.Prog.Horm.Res.19, 385-444 (1963 b)

THODY A.J. & SHUSTER S.

The effects of hypophysectomy and testosterone
on the activity of the sebaceous glands of
castrated rats
J.endocr. 47, 219-224 (1970)

THODY A.J. & SHUSTER S.

A study of the relationship between the
thyroid gland and sebum sekretion in the rat
J. Endocrin 54, 239- 244 (1972)

SHUSTER S. & THODY A.J.

The control and measurement of sebum sekretion
The J. Invest. Derm. 62, 172-190 (1974)

THODY A.J., COOPER M., BOWDEN P.E., MEDDIS D. & SHUSTER S.

Effect of Melanocyte-Stimulating Hormone and
testosterone on cutaneous and modified
sebaceous glands in the rat
J. Endocr. 71, 279-288 (1976)

TUTTON P.J.M.

The influence of thyroidectomy and of tri-
iodthyronin administration on epithelial
cell proliferation in the jejunum in the rat
Virchows Arch. B Cell.Path. 20, 139-142 (1976)

WALL A.J., MIDDLETON W.R.J., PEARSE A.G.E. & BOOTH C.C.
Intestinal mucosal hyperplasia following
induced hyperthyroidism in the rat
Virchows Arch. Abt. B Zellpath. 6, 79-87(1970)

Herrn Professor Dr. F. Neumann, Leiter des Hauptdepartment Endokrinpharmakologie der Firma Schering AG Berlin, danke ich für die Überlassung des Themas und die mir immer gewährte Unterstützung.

Speziellen Dank schulde ich Frau Dr. A. Schleusener für ihre gute Betreuung und ihren fachlichen Rat.

Für die Anleitung zur Durchführung der Versuche danke ich Herrn M. Hiller und Frau C. Naderi herzlichst. Frau Sperling danke ich für die Einweisung in die Autoradiographie und die Unterstützung bei den Photoarbeiten.

Frau Voigt gilt mein Dank für das Schreiben des Manuskriptes.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. J. Kaufmann für Beratung und Hilfe bei der statistischen Auswertung.

LEBENS LAUF

- geboren am 29.11.1954 in Köln als Sohn von Anna Nöbel, geb. Toussaint, und von Dr. phil. Hellmuth Nöbel.
- Besuch der Volksschule Köln Müngersdorf 1960-1964 und des Staatl. Apostel-Gymnasiums Köln von 1964 bis zum Abitur am 16.5. 1973.
- Studium der Chemie und Biologie an der Universität Köln vom SS 1974 bis zum WS 1975/76.
- Studium der Medizin an der FU Berlin vom SS 1976 bis zur Ärztlichen Prüfung am 15.6.1982.
- Zur Zeit als Assistenzarzt der Radiologischen Abteilung, Städt. Krankenhaus Berlin-Neukölln, tätig.

